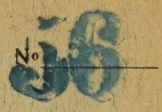
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1930

THÈSE



POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LOUIS LAUR

Né le 1er Janvier 1903, à Mortain (Manche)

Travail du Service du Dr Noël FIESSINGER (Maison Municipale de Santé)

Les Techniques modernes de Bilirubimétrie Plasmatique

LEUR COMPARAISON

Président : M. BEZANÇON, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, EDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1930

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1 L.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°.....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis LAUR

Né le 1er Janvier 1903, à Mortain (Manche)

Travail du Service du Dr Noël FIESSINGER (Maison Municipale de Santé)

Les Techniques modernes de Bilirubimétrie Plasmatique

LEUR COMPARAISON

Président : M. BEZANÇON, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, EDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1930

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	BRANCA
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
MONDOR	Pathologie chirurg c.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

74196

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédiqu chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

Hommage de profonde affection et de reconnaissance.

A MON FILS

A MON FRÈRE

A MES AMIS

A LA PRINCESSE L. HANDJERI

Hommage respectueux.

A M. le Professeur F. BEZANÇON

Professeur de clinique médicale
a l'hopital St-Antoine
Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a fait le grand honneur d'accep-
cepter la présidence de cette thèse.

A M. le Professeur agrégé Noël FIESSINGER

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
En témoignage de notre respectueux dévouement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE CAEN ET DE PARIS

La bilirubine de formule C^{32} H^{36} N^4 O^6 forme avec la biliverdine les pigments constitutifs de la bile ; mais la biverdine n'est qu'un dérivé par oxydation de la bilirubine qui est la matière élaborée en premier lieu par le foie.

Nous ne parlerons pas de l'origine de la bilirubine ; retenons seulement que sa formation suppose une destruction globulaire, une hémolyse, fournissant la matière première, l'hémoglobine et une transformation de celle-ci en bilirubine, la biligénie.

Sous l'influence de certains facteurs :

— Changement dans les apports du matériel pigmentogénique (en moins comme dans certaines anémies, ou en plus comme dans l'ictère hémolytique) ;

— Atteinte de la fonction biliaire de la cellule hépatique ;

— Obstruction des voies biliaires avec reflux de la bile en amont ;

la bilirubine peut se trouver à un taux variable dans le sang circulant, il y a bilirubinémie.

Depuis les travaux de Gilbert, Herscher, et Posternack, de nombreux auteurs ont essayé de traduire par des chiffres cette bilirubinémie, d'où l'origine de la bilirubimétrie, permettant d'évaluer les

doses minimes et apportant ainsi plus de précision aux données de la clinique ; de là, aussi, la création de techniques basées sur la colorimétrie où la diazoréaction.

Nous allons nous efforcer, dans le développement qui va suivre, d'exposer, le plus clairement possible, le modus operandi de ces techniques ainsi que leur valeur respective ; c'est là tout le but de notre étude.

Techniques Classiques

Les techniques classiques de bilirubimétrie reposaient sur l'oxydation de la bilirubine et sa transformation en biliverdine.

Dans la méthode de *Gilbert*, *Herscher* et *Posternack*, qui représentait une innovation, on se sert d'un réactif nitrique-nitreux et de sérum artificiel albumineux ; par un mélange approprié avec le sérum à doser, on pratique la recherche de l' « anneau bleu limite ». Cette méthode est longue, complexe et peu précise par suite des erreurs personnelles d'évaluation des nuances, rénovée récemment en Allemagne, par E. Herzfeld, elle semble peu employée.

La méthode de Fouchet, basée sur l'oxydation de la bilirubine, nécessite l'emploi d'un réactif composé d'acide trichloracétique et de perchlorure de fer officinal. Plus simple dans son ensemble, puisqu'il suffit de comparer la couleur obtenue, en mélangeant quelques gouttes de sérum et de réactif, avec une échelle colorimétrique que l'on trouve dans

le commerce, elle semble, eile aussi, à peu près abandonnée à l'heure actuelle.

Nous en arrivons maintenant aux techniques modernes.

Techniques Modernes

A. Basées sur la colométrie

Nous envisagerons, en premier lieu, les techniques reposant sur la colorimétrie.

Le principe sur lequel sont basées ces techniques est erroné, mais il est pratiquement suffisant ; il admet que la coloration jaune du sérum est due uniquement à la bilirubine qu'il contient, et que, par conséquent, en le comparant avec une solution étalon, il sera facile d'évaluer le taux de la rétention pigmentaire.

Meulengracht établit la comparaison entre le plasma citraté ou oxalaté d'une part et une solution de bichromate de potasse à 1 pour 10.000 d'autre part; il pousse la dilution du sérum à étalonner jusqu'à obtention de la teinte donnée par la solution de bichromate.

On opère de la façon suivante :

« On prend deux éprouvettes graduées de même « diamètre, d'une contenance de 10 à 20 cm³ ; dans

« l'une, on met l'échantillon colorimétrique ; dans « l'autre, 1 cm³ de sérum à étalonner ; on ajoute « alors, à celui-ci, de l'eau distillée jusqu'à ce que « la teinte soit la même que celle de l'étalon. Dans « le cas où l'addition d'eau produirait un léger trou- « ble, il suffit d'ajouter une goutte de lessive de « soude.

« Pour connaître le chiffre de la cholémie, il suf- « fit de lire sur l'éprouvette la hauteur du sérum qui « indique (étant parti de 1 cm³) la dilution. »

Le nombre d'unités pour Meulengracht repose donc sur la dilution ; il admet qu'un indice colorimétrique oscillant entre 1 et 10 est normal; des expériences plus récentes ont fait estimer qu'il ne devait pas s'élever au-dessus de 4.

L'icterus index (1-1), employé surtout en Amérique depuis les travaux de Mauë H. P. et de Bernheim Alice R., ressemble à la technique précédente avec la seule différence que l'on opère directement sur le sérum.

On se sert d'une cuve de colorimètre de 15 mm. d'épaisseur où l'on verse l'échantillon de bichromate ; on lit la hauteur h correspondante dans la cuve de sérum à étalonner ; l' « *isterus index* » sera

$$I\text{-}I = \frac{15}{h}.$$

L'interprétation des chiffres nous donne les résultats suivants :

— En dessous de 4 nous avons hypobilirubinémie;

— Entre 4 et 6, nous sommes en présence de sujets normaux ;

— De 6 à 15 s'étend la zone d'ictère latent.

— Au-dessus de 15 se trouve la zone d'ictère clinique.

Dans *l'indice biliaire du plasma*, de Henry Walter, on remplace le bichromate seul par le mélange ci-dessous :

Solution de bichromate de potasse à 1 pour 10.000	100 cc.
Solution d'oranger à 1 pour 10.000	2 cc.

Etant donné que la teinte du bichromate tire sur le vert, celle du sérum tirant plutôt sur le jaune d'or, la teinte du mélange se rapproche plus de la réalité.

D'autre part, on opère sur le plasma, le sang étant recueilli sur oxalate.

Voici la façon de procéder :

« Le sang prélevé par ponction veineuse est versé dans un tube à centrifuger gradué, contenant 2 cc. d'oxalate. On centrifuge jusqu'à éclaircissement complet ; on lit les hauteurs respectives du culot de globules et du liquide ; on compare alors, dans un colorimètre quelconque et suivant les techniques habituelles, plasma et étalon.

« Il suffit alors de corriger le taux lu au colorimètre, en fonction de la dilution réalisée par les 2 cc.

« d'oxalate : connaissant le volume total contenu « dans le tube (V. t) et le volume de globules (V. g) « on connaît le volume de plasma oxalaté (V. t — « V. g) et le volume du plasma (V. t — V. g. — 2 cc). « Il suffit, pour obtenir le résultat final, de multi- « plier le taux colorimétrique par la fraction

$$\frac{\text{plasma oxalaté}}{\text{plasma}} \text{ c'est-à-dire } \frac{V.t - V.g}{V.t - V.g - 2}$$

».

Nous avons ainsi l'indice de la concentration biliaire du plasma ou I. B. P.

Pour Henry Walter l'I. B. P oscille chez l'adulte de 1,6 à 1,8 ; dans le cas d'ictère apparent il atteint 5 à 6.

Rouillard puis *Wauthier* ont proposé une technique où le plasma oxalaté est comparé à une solution de bichromate à 1 pour 5.000, et où l'on opère par dilution jusqu'à identification avec le liquide étalon.

Par ce qui précède, nous voyons que ces techniques, soit que l'on procède par dilution, soit que l'on fasse varier l'épaisseur du liquide, pour arriver à la similitude des teintes, sont basées sur le même principe, c'est-à-dire sur la couleur jaune du sérum; et c'est de là que va découler le principal inconvénient.

Les chiffres trouvés en opérant des différentes façons, traduisent l'intensité d'une couleur qui peut être due à d'autres produits que la bilirubine ; il

faut tenir compte, en particulier, de pigments d'origine alimentaire, carotène, xanthophylle, se rencontrant dans le jaune d'œuf, mais surtout dans les végétaux, carottes et oranges. Ces pigments peuvent, après un repas de carottes, faire varier sensiblement les résultats en quelques heures, pour revenir à un taux normal le lendemain matin. Nous citerons des exemples empruntés à une étude de N. Fiessenger et H. Walter :

« Trois sujets après repas de carottes et d'oranges « ont un I. B. P qui est passé respectivement de 4 à « 6,4, de 3,1 à 5,2, de 3,5 à 7,5 ; mais le lendemain, à jeun, ils étaient revenus au taux initial. »

« Quatre sujets qui mangent des carottes à cha- « que repas, l'un depuis 3 jours, l'autre depuis 6 « jours, le troisième depuis 8, le quatrième enfin de- « puis de nombreuses semaines, ont, à jeun, un « I. B. P normal ».

Cependant, certains malades, diabétiques, obèses, tuberculeux, ayant un trouble du métabolisme, présentent ces pigments en dehors de la période digestive, et il faut admettre, avec de nombreux auteurs, que cet excès de pigments est dû à leur non destruction par suite d'un ralentissement des phénomènes d'oxydation.

D'après Hess et Meyer, dans ces cas, le pigment est en liberté dans le sang tandis que chez des sujets normaux, il existe en combinaison avec les albumines du sang.

Nous noterons, en passant, que la richesse en pigments de l'alimentation semble varier selon les pays

Nous ne tiendrons pas compte de ces cas où la bilirubimétrie est peu pratiquée. Nous inspirant du travail de N. Fiessinger, H. Walter et J.-E. Thierry, nous pourrons conclure en constatant que, si nous opérons chez un sujet à jeun, non surmené, non constipé, ne présentant pas d'épanchements sanguins, tous ces états pouvant amener des variations assez sensibles de la bilirubinémie, nous avons affaire à des méthodes simples, ne nécessitant pas de réactions qui, avec un peu d'habitude, nous permettent d'obtenir certains résultats. Ceux-ci, sans être parfaitement exacts, sont suffisants et même indispensables dans la pratique courante, depuis que l'on a la notion des hypobilirubinémies.

Nous allons envisager, maintenant, les techniques basées sur la diazo-réaction.

B. Basées sur la diazo-réaction

Hijmans Van Den Bergh se sert du diazo-réactif d'Erhlich donnant une coloration rouge en milieu neutre, et une coloration bleue violette en milieu acide ; il compare la teinte obtenue à un échantillon colorimétrique formé par une solution à 2 % dans l'eau distillée de sulfate de cobalt déshydraté.

Le réactif fait au moment de l'emploi, par mélange de 10 cc. d'une solution A à 3/10 de cc. d'une solution B, est composé de la façon suivante :

Solution A :

Acide sulfanilique : 1 gr.
Acide chlorhydrique à 15 % : 15 cc.
Eau distillée q. s. pour : 1000 gr.

Solution B :

Solution aqueuse de nitrite de soude à 5 %.

La recherche quantitative est toujours précédée d'une recherche qualitative de façon à savoir si la réaction est rapide, lente, retardée ou incomplète.

« *Réaction qualitative* : Un cc. de sérum est additionné d'un cc. d'eau distillée, et le mélange réparti dans deux tubes de façon approximativement égale ; dans un tube, on ajoute un quart de cc. de réactif, et on compare au tube témoin ; la réaction peut être prompte, elle peut être retardée, elle peut même, étant très retardée, ne se réaliser qu'en deux temps (réaction diphasée de Feigl) et d'une façon incomplète.

« En tout cas, à partir du moment où on a mis le réactif, on comptera 40 secondes, et si le changement de couleur s'est produit avant, on procédera au dosage par la méthode directe, sinon on prendra la méthode indirecte ».

« Réaction quantitative ou dosage proprement dit. Réaction directe : On ajoute à un demi cc. de sérum un quart de cc. de réactif, 1,45 cc. d'alcool à 90° et un demi cc. d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque ; on centrifuge et on

« fait la lecture colorimétrique. Du fait des dilu-
« tions réalisées par l'addition au sérum des élé-
« ments de la réaction, le résultat doit être multi-
« plié par 4,4 ».

« La *réaction indirecte* se pratique de la manière
« suivante : à un cc. de sérum, on ajoute deux cc.
« d'alcool à 96° ; il se forme un précipité, on cen-
« trifuge et à la pipette on prélève deux cc. de li-
« quide surnageant, auxquels on ajoute un quart de
« cc. de réactif et un demi cc. d'alcool ; on fait la
« lecture colorimétrique au bout de 3 minutes. Le
« résultat doit être multiplié par 4.

« Les résultats sont comptés en « unités », l'uni-
« té étant l'échantillon colorimétrique de cobalt
« qui correspond à une solution de bilirubine à
« 1 pour 200.000 ».

Nous admettrons que les chiffres au-dessus de 0,6 sont anormaux, l'ictère devenant perceptible aux environs de 1,6.

Tannhauser propose la technique suivante :

« *Solution témoin :* On fait évaporer au bain-
« marie une solution de bilirubine chloroformée à
« 5 mg. %. Le résidu est repris dans 11 cc. d'alcool
« à 96° ; on ajoute 5 cc. de diazonium (fait en addi-
« tionnant 25 cc. de A et 0,5 de B, A et B étant les
« solutions vues ci-dessus), ainsi que 4 cc. d'H. CL
« concentré ».

« *Technique pour les sérums à bilirubine direc-*
« *te :* On mélange 2 cc. de sérum avec 1 cc. de dia-

« zonium. On attend le maximum de la réaction ; « ajouter alors 5,8 cc. d'alcool à 96° et 1 cc. d'une « solution saturée de sulfate d'ammonium. Centri- « fuger ; prélever à la pipette 0,9 du liquide surna- « geant, qui est une solution d'azobilirubine, acidi- « fier avec 0,1 cc. d'H. CL. concentré. S'il est né- « cessaire, on peut augmenter la dilution en se ser- « vant d'alcool chlorhydrique à 10 %. Il ne reste « plus qu'à comparer au colorimètre avec la solu- « tion témoin ».

« *Pour les sérums à bilirubine indirecte* : On « opère d'une façon analogue à H. V. D. Bergh. On « prend 2 cc. de sérum + 4 cc. d'alcool à 96° ; on « centrifuge ; puis, prélevant 1 cc. du liquide sur- « nageant, on le mélange à 0,25 cc. de solution de « diazonium, et on y ajoute 0,2 cc. d'H. CL. con- « centré, ainsi que 0,55 cc. d'alcool. Il suffit ensui- « te d'établir la comparaison avec l'étalon ».

L'exposé de cette technique, où Tannhauser, se méfiant des teintes roses, opère en milieu franchement acide avec des colorations bleues et où il propose un procédé différent pour la bilirubine directe et la bilirubine indirecte, nous servira d'intermédiaire entre la méthode de H. V. D. Bergh, vue précédemment, et celle de *Weltmann et Jost*, que nous abordons maintenant.

Weltmann et Jost mélangent d'abord alcool et réactif et ajoutent le sérum à ce mélange ; ils auraient obtenu ainsi des résultats supérieurs à ceux

des autres auteurs, leur façon d'agir libérant une quantité plus grande de bilirubine, qui n'apparaîtrait pas par les autres procédés, et qu'ils nomment la bilirubine adsorbable. Ils emploient, d'autre part, le sulfate d'ammonium cristallisé qui faciliterait la libération de la bilirubine.

L'étalon Weltmann et Jost s'obtient de la façon suivante :

« Evaporer sur un verre de montre, au-dessus « d'un bain de vapeur, 2 cc. de solution chloroformique de bilirubine à 5 mgr. % ; redissoudre le « résidu dans 11 cc. d'alcool absolu. Il se forme une « suspension que l'on transforme en solution parfaite par addition de 0,03 cc. d'ammoniaque. « Cette solution alcoolo-ammoniacale de bilirubine « est très instable, aussi faut-il y ajouter dans la « demi-minute suivante une solution de réactif « préparée à l'avance : 5 cc. (10 cc. de A + 0,2 cc. de « B). Il se fait une coloration rose. Ajouter rapidement 4 cc. de H. CL. fumant. Verser le tout en flacon noir, à l'abri de l'air et de la lumière.

« Cette solution correspond à 0,5 mg %. L'altération se manifeste par une teinte rosée. »

Passons maintenant, au mode opératoire :

« *Bilirubine totale* : On mélange dans une éprou- « vette 0,5 cc. de diazo-solution (10 cc. de diazo « A + 0,4 cc. de diazo B) avec 3,9 cc. d'alcool à « 96° (chez les sujets à sérums normaux ou à peine

« ictériques, nous avons choisi les proportions 0,3 « cc. de diazonium et 4,1 cc. d'alcool) ; ajouter 1 « cc. de sérum et agiter énergiquement pendant « une minute. La réaction se fait très vite ; on « ajoute alors une pincée de sulfate d'ammonium ; « filtrer à travers un filtre fin et sec. On prend 1,8 « cc. du filtrat, on le traite par 0,2 cc. d'H. CL. con- « centré. Le titre de dilution est alors 1/6 ; au be- « soin, on peut diluer avec de l'alcool chlorhydri- « que à 5 à 10 %.

« *Bilirubine non adsorbable :* 1,5 cc. de sérum « sont traités par 3 cc. d'alcool à 96°. On ajoute une « pincée de sulfate d'ammoniaque ; on agite et on « filtre ; 1 cc. du filtrat est mélangé à 0,25 cc. de « diazonium, on bleuit par 0,2 cc. d'H. CL. et on « ajoute 0,55 cc. d'alcool pour obtenir une dilution « à 1/6. Si besoin, diluer avec de l'alcool chlorhy- « drique. »

« Nous avons donc la bilirubine totale et la bilirubine non adsorbée en solutions identiques. Nous « pouvons les comparer au colorimètre de Du- « bosq, et, par un simple calcul, évaluer la bilirubine adsorbée. Suivant la proposition $\frac{c}{c^1} = \frac{s^1}{s}$, « on pourra calculer le rapport de B. A vis-à-vis de « B. T. :

$$\frac{c}{c - c^1} = s^1 (s^1 - s)$$

$$c - c^1 = \frac{c\,(s^1 - s)}{s^1}$$

« On a :

c = concentration de la B. T.
s = hauteur de sa couche colorée.
c^1 = concentration de la B. non A.
s^1 = hauteur de sa couche colorée.
$c - c^1$ = concentration de la B. A.

« Si nous considérons c = 100 dans la formule ci-
« dessus, il nous vient :

$$B.\ A = \frac{100\,(s^1 - s)}{s^1}$$

Pour clore cette énumération de techniques, nous dirons quelques mots de la méthode de Jendrassick, celle-ci ayant été employée dans la recherche des résultats que nous exposerons par la suite.

« *Technique de Jendrassick :* Prendre 2 cc. de sé-
« rum ou de plasma, ajouter 0.5 cc. d'une solution
« de benzoate de soude caféinée et 1 cc. du mélange
« de diazonium. Au bout de 5 à 10 minutes, provo-
« quer la précipitation par addition de 6,7 cc. d'al-
« cool à 96°. Filtrer à travers un papier filtre
« d'épaisseur moyenne. Le filtrat ainsi obtenu est
« comparé dans un colorimètre avec les étalons ha-
« bituels. Ajoutons que dans le diazo, 15 cc. d'H.
« CL. concentré sont employés pour 1 litre, et que
« pour 10 cc. de A on prend 0,1 cc. de B. »

Ces techniques exposées, nous les comparerons « entre elles, et nous rapprocherons les résultats qu'elles nous fournissent. Pour ce faire, nous nous baserons sur le travail récent de N. Fiessenger, V. Jourdain et Mlle D. Toisoul, tout en nous appuyant sur des observations, citées en fin de notre développement, et que nous avons relevées dans le service de M. N. Fiessenger.

Examinons les deux thèses les plus importantes, celle d'Hijmans Van den Bergh et celle de Weltmann et Jost. Nous voyons que les auteurs viennois insistent sur ce point, qu'il n'y a aucun rapport entre leur pourcentage d'adsorption et les réactions directes ou indirectes d'Hijmans van den Bergh ; en effet, d'une part, H. V. D. Bergh se sert de l'alcool pour libérer sa bilirubine ; d'autre part, Weltmann et Jost utilisent l'alcool pour immobiliser la bilirubine adsorbée. Toutefois, dans la réaction directe, le retard a peut-être une analogie avec le pourcentage d'adsorption.

Dans leur travail, N. Fiessenger, V. Jourdain et Mlle Toisoul démontrent que les auteurs viennois n'ont pas une technique supérieure à la technique indirecte d'H. V. D. Bergh. Pour ce, faisant la réaction de Weltmann et Jost régulièrement, mais sans ajouter d'H. Cl, ils obtiennent, en comparant avec l'étalon sulfate de cobalt, les mêmes résultats que ceux donnés par la méthode indirecte d'H. V. D. Bergh.

D'autre part, la méthode H.V.D. Bergh expérimentée selon les deux techniques :

1°) Réactif + alcool et sérum.

2°) Sérum + réactif et alcool.

donne, dans les deux cas, des résultats identiques. D'où, dans les bilirubinémies normales, on ne peut parler de perfectionnements, en ce qui concerne le Weltmann et Jost.

Poussant plus loin leur étude, ces mêmes auteurs arrivent aux conclusions suivantes : La sensibilité des deux réactions n'est pas la même ; la technique d'H. V. D. Bergh, pour un sérum ictérique assez fortement dilué (1/10) avec le sérum normal, ayant séjourné 24 heures à l'étuve, et qui nous donnait auparavant une réaction directe immédiate, nous donne, après cette opération, une réaction retardée comme s'il y avait eu transformation de la bilirubine franche en bilirubine dissimulée. La technique de Weltmann et Jost, dans ces mêmes circonstances, n'accuse aucune modification. Il y a lieu de remarquer que dans le cas de faibles dilutions, même après séjour à l'étuve ou à la glacière, il ne se produit aucun changement.

La coagulation transforme peu les résultats, bien que le taux de bilirubine soit un peu plus élevé dans le plasma que dans le sérum. (Obs. IV, V, VI).

Dans les bilirubinémies peu concentrées, par suite de la faible coloration de la solution, le dosage est presque impossible par la méthode de Weltmann

et Jost. Il peut même arriver, pour certains sérums, que la B. N. A. soit plus élevée que la B. T. (Obs. IX, X).

Reportons-nous aux observations, tout en admettant les causes d'erreurs possibles, nous voyons que ces techniques présentent, en plus d'une assez grande concordance (obs. I, VI, VII, IX, XII, XIII, XIV) certains points intéressants :

L'apparition d'un ictère, au cours d'une maladie hépatique, se traduit par une bilirubinémie franche ; la méthode d'H. V. D. Bergh est directe, l'adsorption est égale à zéro (obs. II et VIII).

Avec Weltmann et Jost constatons que, lorsqu'il y a régression de l'ictère à la fin des ictères aigus, il y a augmentation brusque du pourcentage d'adsorption. Dans la même observation que ci-dessus (obs. VIII) nous voyons ce pourcentage passer de o à 50 %.

N. Fiessenger, V. Jourdain et Mlle Toisoul, citent l'exemple suivant :

« Ictère catarrhal en régression chez un sujet de 42 ans. »

Examen du 10 juin 1929 :

H. V. D. B.	indir.	0,68
B. T.		1,5
B. N. A.		0,53
Pour 100 A.		64,7

Examen du 20 juillet 1929 :

H. V. D. B.	indir.	0,39
Jend		0,70
B. T.		0
B. N. A.		0
Pour 100 A.		0

Dans le premier examen, pour un faible taux bilirubinémique, nous avons une adsorption nette et une réaction d'H. V. D. Bergh indirecte, retardée ; dans le deuxième examen, la réaction de Weltmann et Jost est nulle, l'H. V. D. Bergh reste retardé. D'où nous concluons que, dans la régression des ictères, il y a apparition de l'adsorption ; la réaction d'Hijmans V. D. Bergh peut être indirecte, et dans ce cas, l'adsorption disparaissant, le Weltmann et Jost n'étant plus sensible, le retardement à l'H. V. D. Bergh persiste encore.

Dans les observations VI, IX et X, nous voyons une bilirubinémie basse, une adsorption nulle par la méthode de Weltmann et Jost, mais une réaction d'H. V. D. Bergh indirecte. Nous pouvons donc en déduire que, dans les faibles bilirubinémies, il n'y a que le retardement de la réaction d'Hijmans V. D. Bergh pour mettre en évidence la bilirubine dissimulée.

A l'aide de cet ensemble de faits, nous pouvons énoncer quelques principes qui, sans être absolus, présentent un certain intérêt ; nous dirons schématiquement :

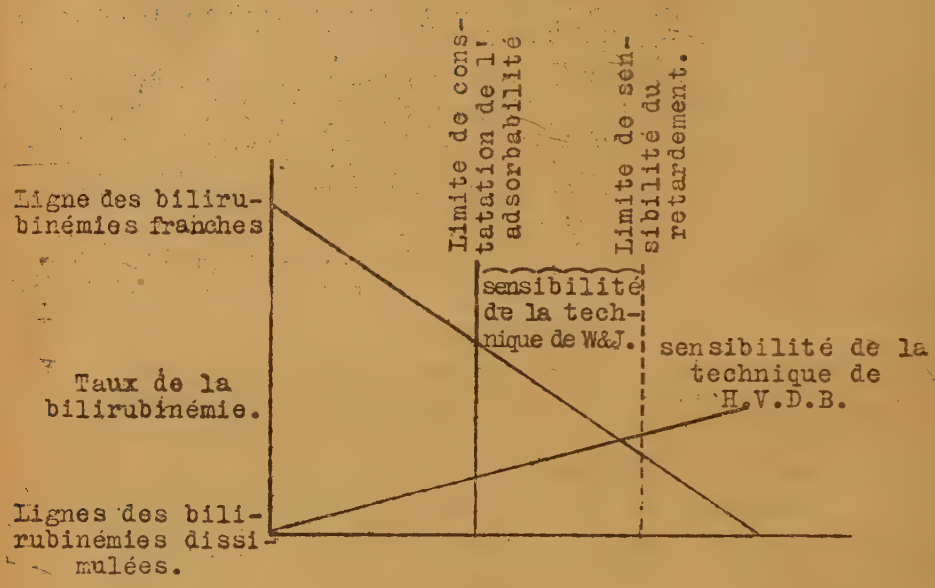
a) Dans les grands ictères par rétention, ou par hépatite, —> les deux réactions n'accusent que la bilirubine franche, l'H. V. D. Bergh est direct, immédiat ; le Weltmann et Jost ne donne pas de pourcentage d'adsorption (ce qui ne veut pas dire qu'en réalité il n'existe pas de bilirubine dissimulée).

b) Quand, dans un ictère par rétention ou par hépatite, il y a amélioration, —> le Weltmann et Jost accuse un certain pourcentage d'adsorption ; la bilirubine franche existant encore, l'H. V. D. Bergh est direct, mais il peut être déplacé.

c) Dans les anémies pernicieuses, les ictères hémolytiques, la fin de l'ictère catarrhal bénin la bilirubine franche étant très réduite —> ,l'H. V. D. Bergh indique la présence de la bilirubine dissimulée ; dans ces cas, le Weltmann et Jost peut présenter un certain pourcentage d'adsorption mais peut manquer de sensibilité.

Nous reproduisons, ci-dessous, le schéma de N. Fiessenger, V. Jourdain et Mlle Toisoul, illustrant ces exemples.

Nous venons de comparer deux techniques différentes ; dans l'une l'alcool est fait pour libérer la bilirubne disssimulée, dans l'autre au contraire, il empêche sa libération ; mais, et c'est là que notre comparaison garde tout son intérêt, il n'est pas prouvé que, dans l'H. V. D. Bergh, l'alcool opère la libération de la bilirubine dissimulée.


Limite de constatation de l'adsorbabilité
Limite de sensibilité du retardement.
Ligne des bilirubinémies franches
sensibilité de la technique de W&J.
sensibilité de la technique de H.V.D.B.
Taux de la bilirubinémie.
Lignes des bilirubinémies dissimulées.

Nous pouvons nous demander maintenant, quelles sont les origines de la bilirubine dissimulée. Les théories sont nombreuses. Est-elle due à une combinaison protidique comme le pense H. V. D. Bergh? ou bien, selon l'opinion de Paul Wiener, vient-elle d'un caractère spécial de la bile diffusée? Nous n'entrerons pas dans une discussion qui pourrait nous entraîner loin du but que nous nous sommes proposés d'atteindre ; mais, nous ne saurions laisser là ce problème, sans exposer une des conceptions les plus récentes sur ce sujet, celle que nous avons relevée dans le travil de N. Fiessenger, V. Jourdain et Mlle Toisoul.

Pour ces auteurs, deux conditions paraissent nécessaires :

1°) L'absence de cholalémie ; quand il y a une cholalémie constante, comme dans les grands ictères hépatiques, la bilirubinémie est franche et il n'y a pas de dissimulation.

2°) La notion de la stagnation ; les ictères peuvent se diviser en deux grands groupes : les ictères de traversée, et les ictères de stagnation. La bile, venant d'une source permanente, traverse simplement l'organisme pour être éliminée ; la bilirubine, n'ayant pas le temps d'être fixée, reste franche. Au contraire, s'il y a stagnation, par suite du moindre débit de la source et de la moins facile élimination, l'organisme réalise l'expérience du chauffage de la solution diluée, l'adsorption se produit aux protides. Nous pouvons rapprocher de cette conception, l'explication de Weltmann et Jost des bilirubinémies d'aller et retour. La bilirubine est franche pour la bilirubine d'aller (foie, tissus) ; elle est en partie dissimulée pour la bilirubine de retour (tissus, foie, rein) ; or, et nous clorons la question sur cette remarque, bilirubinémie de retour = débit lent = stagnation.

Après avoir exposé les techniques basées sur la diazo-réaction, après les avoir comparées entre elles, et étudié les résultats qu'elles nous donnent, que devons-nous en penser? Nous pouvons leur reprocher d'être longues, d'être difficiles à interpréter dans le

cas de liquides faiblement colorés, ou encore de donner lieu à des erreurs par suite de la nécessité où l'on se trouve de multiplier par un coefficient de dilution ; mais, malgré ces inconvénients, nous ne devons pas oublier qu'elles sont faciles, qu'elles ne tiennent pas compte de la couleur jaune du sérum comme les méthodes basées sur la colorimétrie, et qu'enfin, et surtout, elles nous donnent une mesure quantitative de la rétention bilirubinique, c'est là leur avantage principal.

Au cours de notre développement, nous avons vu quelle pouvait être l'assez grande variabilité des techniques modernes de bilirubimétrie plasmatique, nous ne reviendrons pas sur ce sujet. Toutefois, en concluant, nous nous devons de mettre en évidence les renseignements précieux, que peuvent nous procurer de telles méthodes.

Soit au point de vue diagnostic avec l'hypobilirubinémie de l'ulcus gastrique, des tumeurs malignes n'intéressant pas le foie, de la chlorose, ou avec l'hyperbilirubinémie de l'ictère hémolytique, de l'anémie pernicieuse, des lésions de la cellule hépatique, et de l'obstruction des voies biliaires ; tout ceci, précisé par des constatations secondaires, nous permettant de localiser nos recherches ;

Soit au point de vue pronostic, comme, par exemple dans les streptococcémies ou chez les cardiaques pour lesquels on peut prévoir une issue fatale si la

cholémie monte, celle-ci reflétant l'état du myocarde ;

Soit au point de vue traitement, ne serait-ce que dans le cas de la syphilis où, lorsque la cholémie dépasse l'unité il y a intérêt à remplacer l'arsenic par l'iode ou le mercure.

Par ce qui précède, nous voyons la valeur considérable que peut prendre la bilirubimétrie plasmatique ; cependant, en terminant, nous dirons qu'il ne faut pas être exclusif et bien se convaincre que la lumière ne peut venir que d'une vue d'ensemble, d'une collaboration étroite entre la clinique et le laboratoire.

Résultats donnés par les Techniques de : H. V. D. Bergh, Weltmann et Jost, Jendrassick et I. B. P.

Nos	Noms.	Dates.	Diagnostic clinique	Plasma ou Sérum.	I.B.P unités	H.V.D.BERGH en unités (1)		WELTMANN & JOST B.T	WELTMANN & JOST B.D (2)	WELTMANN & JOST % A	JEND. (3)
1	Bou.	8- 6-29	Cirrhose au début	sérum	1,68	ind.	0,72				
2	Drey.	11- 6-29	Ictère catarrhal	sérum	12	dir.	12	9	9	0	10
	"	13- 6-29	- d° -	"	12	dir.diph.		8,96	8,96	0	10
3	Pau.	11- 6-29	Ramolt cérébral hypertension	sérum	1,4	ind.	0,15	incolore.			
4	Pou.	18- 6-29	Ictère lithiasique à variations	plasma	7,2	dir.	10,56	9,7	8,5	13	
	"	19- 6-29	- d° -	sérum		dir.	15,40	8	6	25	
	"	28- 6-29	- d° -	plasma	13,2	dir.	22	24,48	6,12	75	14,40
	"	7- 7-29	- d° -	"	9	dir.diph.	14,78	12,24	9,79	21	4,8
5	Del.	19- 6-29	Cirrhose (syndrome de Hanot)	plasma	4,75	dir.	5,28	3,6	3,6	0	
	"	20- 6-29	- d° -	sérum		dir.	4,4	3	3	0	
	"	25- 7-29	- d° -	"	5,7	dir.diph.		4	4	0	
	"	9-10-29	- d° -	"	6,95	dir.diph.	12,10	7,8	2,1	75	13
6	Lan.	21- 6-29	Hépatite scléro-congestive	plasma		ind.	0,84	même intensité appréc. diff.		0	
	"	21- 6-29	- d° -	sérum		ind.	0,70	0,6	0,6	0	
7	Lan.	24- 6-29	Cirrhose avec ascite	plasma	2,16	ind.	0,72	incolore.			0,54
8	Bau.	24- 6-29	Cirrhose éthylique	plasma	9,2	dir.	5,5	13,8	13,8	0	16
	"	29- 6-29	- d° -	"	6,9	dir.	18,48	10,5	10,5	0	12
	"	4- 7-29	- d° -	"	8,28	dir.	12,2	11,5	5,65	50	7,8
	"	17- 7-29	- d° -	sérum	8,8	dir.diph.		7,2	7,2	0	6
9	Phil.	27- 6-29	Anémie de Biermer	plasma	2,6	ind.	1,4	1,04	1,56	Nég.	1,17
10	Le Ca.	28- 6-29	Sclérose hépatique	sérum	4,3	ind.	1,6	2,1	3,2	Nég.	2,25
	"	2 - 7-29	- d° -	plasma	2,76	ind.	0,7	0,93	0,93	0	0,9
				sérum	3,84	ind.	0,6	incolore.			0,9
11	Aur.	17- 7-29	Diabète	sérum	7,7	prompte diph	11	7,02	7,02	0	18
12	Bia.G	15-10-29	Cirrhose	plasma	2,9	ind.	0,4	incolore.			0,25
13	Leu.	17- 7-29	Hépatite légère	Plasma	4,8	ind.	0,8	0,93	0,93	0	0,9
14	Sau.	17- 7-29	Fièvre typhoïde grave								

Corrections

(1) H. V. D. Bergh.

a) Pour le sérum, commencer par faire la correction comme pour l'I. B. P.

b) Multiplier, dans ce cas, le chiffre trouvé par comparaison.

1°) par le coefficient donné en a).

2°) par 4 (méthode indirecte) ou 4.4 (méthode directe) ce chiffre étant le coefficient de dilution.

Pour le plasma on ne multiplie que par le coefficient de dilution.

Les résultats sont évalués en « unités ».

(2) Welmann et Jost.

$$\frac{\text{concentration du sérum}}{\text{concentration de l'étalon}} = \frac{\text{hauteur étalon}}{\text{hauteur sérum.}}$$

ou $\frac{c}{c^1} = \frac{h^1}{h}$ or $c^1\ \% = 0{,}5$ mg.

$$\text{d'où } \frac{c}{0,5} = \frac{h^1}{h} \text{ ; c mg à multiplier par 6 (dilution au 1/6).}$$

(3) JENDRASSICK.

On a encore :

$$\frac{c}{c^1} = \frac{h^1}{h} c^1 \% = 0,5 \text{ mg.}$$

$$\text{d'où } \frac{c}{0,5} = \frac{h^1}{h} \text{ ; c mg à multiplier par 10,2 (coefficient de dilution).}$$

Conclusions

I. Pour l'exploration de la bilirubinémie, les techniques classiques de Gilbert, Herscher et Posternack d'une part, de Fouchet d'autre part, ont été un peu délaissées, tant à cause de certaines difficultés opératoires que pour l'imprécision observée dans leurs résultats.

II. Les techniques modernes sont basées sur la colorimétrie et la diazo-réaction.

III. La colorimétrie pratiquée de différentes façons :

Soit par la méthode allemande de Meulengraght ;

Soit par la méthode américaine de Mauë et Bernheim A. (Icterus-Index).

Soit par la méthode française de H. Walter (Indice biliaire plasmatique),

apporte incontestablement de précieux renseignements, d'autant qu'elle est d'une pratique facile et rapide.

Cependant, il faut savoir que la carotinémie, d'origine alimentaire, peut être une cause d'erreurs, si l'on ne prend pas certaines précautions techniques.

IV. Les méthodes basées sur la diazo-réaction, celle de H. V. D. Bergh, de Tannhauser, de Weltmann et Jost, ou de Jendrassick sont certainement plus spécifiques.

Elles aboutissent à des résultats différents ; mais, les recherches faites au sujet de l'adsorption et de la non-adsorption ont montré que les variations techniques reposaient sur des notions souvent semblables au point de vue théorique, et comparables quant aux données qu'elles nous fournissent.

Vu, le Doyen : ROGER.

Vu, le Président : BESANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

Bibliographie

Bernheim (Alice-R.). — The icterus Index. Journ. of the Am. Med. Assoc., 26 janv. 1924, p. 291. — The Significance of Variations of Bilirubinemia. Arch. of Path. and Lab. médic., May 1926, p. 747.

Brown (A.-L.). — Determination of Icterus Index. Arch. of Path. and Lab. Medic., March. 1927, p. 361.

Brulé (M.). — Recherches sur les ictères, Paris, 1922.

Brulé (M.), Garban (H.) et Weismann (Ch.). — « L'étude de la bilirubine du sérum sanguin peut-elle aider à reconnaître la nature d'un ictère ? » — La Presse Médicale, 15 novembre 1922, n° 91, p. 986.

Brulé, Garban et Weissenbach. — La Presse Médicale, 1922, p. 986.

Collenson (G.-A.) et Foweather (P.-S.). — « An Explanation of the two forms of bilirubin demonstrated by the Van den Bergh reaction ». — The Brit. med. Journ., 1er novembre 1927, p. 1081.

Davies (D.-T.) et Dodds (E.-C.). — « A study of the properties of pure bilirubine and its behaviour towards the Van den Bergh reagent ». — Brit. Journ. of exper. Path., 1927, n° 8, p. 316.

Dixon, Campbell et Anna. — Le contrôle du traitement arsenical par test de la fonction hépatique. — The Canada Lancet, and Practi. — Aug. 1926.

Feigl et Ouerner. — Zeitschr. f. d. ges. exper. Méd., 1919, p. 153.

Fiessinger (N.) et Casteran (R.). — « La réaction directe au diazonium comme élément de classification des ictères ». — C. R. de la Soc. de Biol., 17 janvier 1925, t. XCII, p. 71.

Fiessinger (N.). — La carotinodermie ou faux ictère alimentaire. — Le Journ. des Pratic., 8 oct. 1927, p. 670.

Fiessinger (N.) et Walter (H.). — L'exploration fonctionnelle du foie, Paris, 1925.

Fiessinger (N.), Walter (H.) et Olivier (H.-R.). — Les rétentions colorantes comparées au cours des maladies du foie. — La Presse Médicale, 9 mai 1927, p. 305.

Fiessinger (N.), Casteran (R.) et Hussein Ibrahim. — De la streptococcémie au cours des congestions pulmonaires dites grippales. — Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 13 mai 1927.

Fiessinger (N.), Walter (H.) et Thierry (J.-E.). — Carotinémie et xanthochromie plasmatique. Les variations physiologiques de la xanthochromie plasmatique chez l'homme. — C. R. de la Soc. de Biologie, 5 mai 1928.

Fiessinger (N.) et Walter (H.). — L'exploration fonctionnelle du foie.

Fiessinger (N.)et Walter (H.). — Annales de médecine, Tome XXIV, n° 2, 1928.

Fiessinger (N.), Jourdain (V.) et Mlle Toisoul. — Presse Médicale, n° 77.

Fiessinger (N.) et Casteran. — La réaction directe au diazonium, comme élément de classification des ictères. — C. R. de la S. de Biologie, 17 janv. 1925.

Fouchet. — Journal de Pharmacie et de Chimie, 16 janvier 1918. — C. R. des S. de la S. Bio. 1917, p. 826.

Gilbert, Herscher et Posternack. — C. R. des S. de la S. de Biologie, 1903, p. 584 et 630.

Harno Hayashi. — « L'étude de la réaction de Van den Bergh sur la bilirubine du sang ». La Presse Médicale, 1er juin 1929, n° 44, p. 720-721.

Herzfeld. — Une méthode simple pour déterminer la bilirubine du sang. Deuts. Arch. f. Klin. Med., 1922, t. CXXXIX, p. 306.

Hess et Meyers.

Jendrassick. — « Bestimmung des Blut Bilirubins ». Deutsche med. Woch., 1928, n° 11.

Labbé (M.) et Meaux St-Marc. — La xanthodermie palmo-plantaire des diabétiques. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 17 juillet 1914.

Landau (L.) et Held (J.). — Sur les états morbides avec hypobilirubinémie. Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris, 23 avril 1926, p. 637.

Maue (H.-P.). — Surg. Gynlc. Obstet., June 1922, p. 752.

Meulengracht. — Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1920, t. CXXXII, p. 285.

Murphy W.-P.). — An easy Method of estimating the amount of jaundice by means of the Blood serum. The Boston Med. and Surg. Journal, 18 Feb. 1926, Biliary system Function Test. Arch. of Int. Med. June 1926, p. 797.

Piotrovski (G.). — De la bilirubinémie ; moyens d'estimation ; valeur diagnostique. La Presse Médicale, 12 sept. 1925, p. 1922.

— Diazo-réactions directe et indirecte ; leur mécanisme. Archiv. des mal. de l'App. digestif, t. XV, octob. 1925, p. 798.

Pissavy (A.) et Monceaux (R.). — La carotinémie des tuberculeux. La Presse Médicale, 1er oct. 1927, p. 1185.

Rouillard (J.). — Dosage de la bilirubinémie par des méthodes colorimétriques simples. La Médecine, juillet 26.

Stenhout (M.-J.) et Bouckaert (J.-P.). — Sur la signification de la réaction directe de H. Van den Bergh. C. R. S. Soc. de Biol. 1927, p. 438.

Tannhauser et Anderson. — Deutsch. Arch. f. Xlin. Med. 1921, t. CXXVII, p. 179.

Van Den Bergh. — La recherche de la bilirubine dans le plasma par la réaction diazoïque. La Presse Médicale, 1921, p. 141.

— Wien. med. Woch., 1921, t. LXXI, p. 17.

— Brit. med. Journ., 1924, t. II, p. 498.

Van den Bergh (H.). Muller (P.). et Brockmeger (V.). — Biochem. Zeitssch., t. CVIII, 1920, p. 279.

Van den Bergh (H.) et Snapper. — Deutsch. Arch. fur Klin. Med. 1913, t. CX, p. 540.

Vauthey (M.). — Recherches cliniques et expérimentales sur le foie et l'arsenic. Thèse de Lyon, 1927.

Von Noorden (C.). — Sechste Aufage, Berlin, 1912.

Vovsi (M.-S.). — La recherche de la bilirubinémie au cours des affections cardiaques. Vratchebnore Delo, t. IX, n° 1, 1926.

Walter (H.). — L'indice biliaire plasmatique. C. R. des S. de la Soc. de Biologie, n° 10, 1926, p. 660.

Walter (H.) et de Williencourt (J.-A.). — Contribution à l'étude du foie pendant la grossesse. Bulletin de la Soc. Obstétrique et de gynécologie. t. XVII, 1928, n° 1, p. 34.

Wauthier (R.). — Les variations de la bilirubinémie évaluée par une méthode colorimétrique. Thèse, Paris, 1927.

Weltmann (O.) et Jost (F.). — « Eine Verbesserung der quantitativen Bilirubinbestimmung ». Med. Klin., 1928, n° 29, p. 1091. — « Ueber die Adsorption des Bilirubins an das Eiweiss. Ihre Bestimmund und klinische Verwertung ». Deutsche Arch. f. klin. Med., 1928, t. CLXI, n° 3-4, p. 203.

Weltmann (O.). — « Das Ikterusproblem unter besondere Berucksichtigung des Verhaltens des Bilirubins ». Wiener klin. Woch., 14 juin 1929, t. XLII, n° 24, p. 811.

Weltmann (O.) et Huckel (H.). — « Untersuchungen uber den Mechanismus der direkten und indirekten Bilirubinreaktion ». Med. Klin., 1928, n° 36, p. 154.

Wiener (P.). — « Ueber die direkte und indirekte Diazoreaktion im Blutserum ». Deutsche Arch. f. klin. Med., 1928, n° 15, p. 154.

Imp. Commerciale Perrette, 1 Moûtiers